

Travail des Laboratoires de Chimie Biologique
et Médicale (Professeur P. CRISTOL)
et de la Clinique de la Tuberculose (Prof. J. VIDAL)
de la Faculté de Médecine de Montpellier

Les Esters du Cholestérol dans la Tuberculose Pulmonaire

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Juillet 1942

par

Lionel GODECHOT

Licencié es Sciences

Ancien Chef de Laboratoire à la Faculté
de Médecine de Montpellier

Né le 28 Juin 1917 à Montluçon (Allier)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la thèse	{	CRISTOL, prof., <i>présid.</i>	{	Assesseurs
		VIDAL, professeur.		
		MONNIER, agrégé.		
		P. RIMBAUD, agrégé.		

IMPRIMERIE
CAUSSE, GRAILLE ET CASTELNAU
7, RUE DOM-VAISSETTE, 7
MONTPELLIER

1942

**LES ESTERS DU CHOLESTEROL
DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE**

**Travail des Laboratoires de Chimie Biologique
et Médicale (Professeur P. CRISTOL)
et de la Clinique de la Tuberculose (Prof. J. VIDAL)
de la Faculté de Médecine de Montpellier**

Les Esters du Cholestérol dans la Tuberculose Pulmonaire

—————|||—————

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Juillet 1942

par

Lionel GODECHOT

Licencié ès Sciences

Ancien Chef de Laboratoire à la Faculté
de Médecine de Montpellier

Né le 28 Juin 1917 à Montluçon (Allier)

Examineurs
de la thèse

{ CRISTOL, prof., *présid.*
VIDAL, professeur.
MONNIER, agrégé.
P. RIMBAUD, agrégé.

} Assesseurs

IMPRIMERIE
CAUSSE, GRAILLE ET CASTELNAU
7, RUE DOM-VAISSETTE, 7
MONTPELLIER

—
1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

Anatomie.	MM. J. DELMAS.
Histologie.	TURCHINI.
Physiologie.	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale.	BAUMEL.
Microbiologie.	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale.	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	PUECH.
Hygiène.	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique . . .	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique obstétricale	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
Clinique des maladies mentales et nerveuses	RICHE.
Clinique des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{re} âge.	P. DELMAS.
Clinique de dermato-syphiligraphie	EUZIERE, <i>doyen honor.</i>
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie. . . .	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT.
Clinique gynécologique	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique.	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-larg. et chir. maxillo-faciale.	LAPEYRE.
	DEJEAN.
	TERRACOL.
<i>Charges de cours:</i>	
Anatomie.	LAUX.
Histologie.	GRANEL.
Radiologie.	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT

Chargés d'enseignements complémentaires

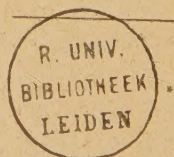
Chimie.	MM. MONNIER, <i>agrégé</i> .	Clinique de la tu-	MM. VIDAL, <i>professeur</i> .
Microbiologie.	CARRERE, <i>agrégé</i> .	berculose.	MOURGUE-
Histoire nat. méd. . .	HARANT, <i>agrégé</i> .	Pathologie chirur.	MOLINES, <i>agr.</i>
Pharmacologie. . . .	HARANT, <i>agrégé</i> .	—	TRUC, <i>agrégé</i> .
Pathologie médic. . .	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim.	GUIBAL, <i>agrégé</i> .
—	BERT, <i>agrégé</i> .	Médecine opératoire	ROUX, <i>agrégé</i> .
Propédeutique méd. .	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Accouchements. . .	CADERAS
Clinique des mala-	JANBON, <i>profess.</i>	de KERLEAU, <i>agr.</i>	
dies contagieuses.		Stomatologie. . . .	N...
Clinique interne . .	PUECH, <i>profess.</i>		

Agrégés en exercice

Médecine.	MM. P. RIMBAUD.	Chirurgie.	MM. MOURGUE-
—	BOUCOMONT.	—	MOLINES.
—	BERT.	—	GUIBAL.
—	LAFON, <i>ch. d'agr.</i>	—	ROUX.
Chimie.	MONNIER.	Urologie.	TRUC.
Bactériologie. . . .	CARRERE.	Accouchements . . .	CADERAS
Histoire nat. méd..	HARANT.		de KERLEAU.

Examineurs de la thèse

MM. CRISTOL, professeur, président MM. MONNIER, *agrégé*
VIDAL, professeur, P. RIMBAUD, *agrégé*.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE PROFESSEUR MARCEL GODECHOT

Doyen de la Faculté des Sciences de Montpellier

Directeur de l'Institut de Chimie

Membre Correspondant de l'Institut

Officier de la Légion d'Honneur

A MA MERE

*pour sa tendresse de toujours et
pour son courage de chef de
famille dans les circonstances
cruelles que nous traversons.*

A MA FEMME

*gage de mon amour et de ma
reconnaissance pour tous les sou-
cis matériels qu'elle m'a épar-
gnés et le réconfort moral qu'elle
m'a apporté au cours de cette
dernière année d'études.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CRISTOL

*Professeur de Chimie Biologique Médicale
et Toxicologie*

à la Faculté de Médecine de Montpellier

*témoignage de ma vive gratitude
et de mon profond attachement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIDAL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
MONNIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
P. RIMBAUD

*Hommage respectueux et re-
connaissant.*

A TOUS MES MAÎTRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE LA FACULTE DES SCIENCES

AU DOCTEUR CHRISTIAN BENEZECH

Assistant de Chimie Biologique à la Faculté de Médecine

*qu'il trouve ici non seulement
tous mes remerciements pour son
aide de chaque instant au cours
de ce travail mais surtout l'ex-
pression de ma profonde grati-
tude envers l'ami qu'il a toujours
su être pour moi.*

MEIS ET AMICIS

Les Esters du Cholestérol dans la Tuberculose Pulmonaire.

INTRODUCTION

Depuis la découverte du cholestérol dans la bile, en 1775, son identification dans les tissus, et plus particulièrement dans le sang, de nombreux travaux cliniques et expérimentaux ont montré l'intérêt que présente ce composé, non seulement du point de vue biochimique mais surtout en raison des multiples aspects de sa physiologie.

Cependant, le raffinement des techniques expérimentales a permis de pousser plus avant les investigations relatives au cholestérol sanguin en montrant que la notion de cholestérolémie globale doit peu à peu être remplacée par des recherches plus serrées. L'expérience a montré, en effet, que le cholestérol, alcool secondaire polycyclique non saturé, peut, par union avec des acides gras (palmitique, oléique, stéarique...), donner des stérides (esters du cholestérol), le cholestérol total du sang représentant la somme du cholestérol libre et du cholestérol uni à des acides gras.

Effectivement, en 1895, HURTHLE (1) a reconnu la présence dans le sérum sanguin de cholestérol libre et de ses esters oléique et palmitique; il semble d'ailleurs que des acides gras moins saturés que l'acide oléique entrent dans la constitution de ces esters (BLOOR [2]).

Le cholestérol est donc réparti dans le sang sous deux formes différentes: cholestérol libre, cholestérol esté-

rifié, ce qui incite CASTAIGNE (3) à demander qu'on ne se contente pas seulement d'évaluer la cholestérolémie et à insister sur la nécessité de tenir compte de la *qualité* du cholestérol c'est-à-dire de son état dans l'organisme.

Dans les éléments figurés du sang, le cholestérol se trouve surtout à l'état libre, ce qui lui permet d'être facilement cédé au plasma et aux organes.

Par contre, dans le plasma, la plus importante partie se trouve engagée dans des combinaisons avec les acides gras.

De nombreux auteurs ont étudié le rapport qui peut exister entre ces deux formes du cholestérol sanguin ainsi que l'intérêt clinique que peut présenter la détermination du rapport

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$$

Il semble résulter de travaux divers (LAUDAT [4], GARDNER et GAINSBOROUGH [5], VELLUZ [6, 7], LAROCHE, GRIGAUT et COSTES [8]) que ce rapport est en moyenne de 70 p. 100 à l'état normal.

Il peut, dans certains cas pathologiques, subir d'importantes modifications.

Très bas dans certains ictères et lésions hépatiques (LAUDAT [4], LAROCHE et GRIGAUT [8]...), il est susceptible de devenir presque nul dans les syndromes graves.

Il semble que le foie soit l'organe régulateur de ce rapport qui se trouverait modifié dans les troubles hépatiques.

En 1928, KOUDO et SCHULTZ montrent que le foie estérifie le cholestérol grâce à une estérase et ils font de la diminution de ce processus d'estérification un test d'insuffisance hépatique.

Ces auteurs admettent qu'il y a une certaine proportionnalité entre la chute du rapport et la gravité de l'affection.

Plus généralement, LAROCHE, GRIGAUT et COSTES, en 1934 (8); LAROCHE et GRIGAUT, en 1936 (9), publiant leurs recherches sur les variations du rapport

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$$
 en pathologie, montrent l'importance de cette détermination dans les affections les plus diverses: hépatiques, rénales, néoplasiques, infectieuses...

Au surplus, nous aurons l'occasion de revenir sur l'extension que l'on doit donner à la signification de ce rapport, extension qui nous permettra de l'interpréter notamment en l'absence de lésions hépatiques, du moins primitives.

Le but de notre travail est une étude systématique de ses variations dans la tuberculose pulmonaire aux principaux stades de son évolution et, dans la mesure du possible, chez des sujets porteurs de lésions anatomocliniques bien définies.

Peu de données concernant la question de la cholestérolémie dans la tuberculose pulmonaire même envisagée du simple point de vue de la cholestérolémie totale. De l'étude d'ensemble faite par VIRTE (10) résultent les conclusions suivantes:

1) Dans les tuberculoses fortement évolutives, la cholestérolémie est sensiblement normale;

2) Quelques temps avant la mort, baisse de la cholestérolémie, vraisemblablement en rapport avec le fléchissement des fonctions hépatiques;

3) Dans les tuberculoses peu évolutives, la cholestérolémie est normale.

Ce qui revient à dire qu'aucune indication ne peut être tirée de l'étude de la cholestérolémie chez les tuberculeux.

Par ailleurs, d'après JULIEN et Martin ROSET (11), il n'y aurait aucun rapport entre le cholestérol, la forme anatomo-clinique de la tuberculose et son allure évolutive. Dans les différents cas étudiés de tuberculose de forme clinique différente, le taux du cholestérol sanguin se tient dans les limites observées chez les individus normaux.

Pour GRAVILA et VIOR (12), on note une hypercholestérolémie plus marquée dans les tuberculoses pulmonaires à forme fibreuse et fibrocaséuse discrète quand les lésions sont inactives et non évolutives, tandis que les tuberculoses pulmonaires à forme fibrocaséuse causeraient une hypocholestérolémie quand les lésions sont extensives.

Enfin, dans les pleurésies exsudatives, c'est l'état des lésions pulmonaires qui intervient.

D'où il résulte que l'hypercholestérolémie serait d'un bon pronostic et l'hypocholestérolémie d'un pronostic plus fâcheux.

Enfin, d'après LEURET, CAUSSIMON et VITTE (13), le cholestérol oscille toujours dans les limites considérées comme physiologiques (1,40 à 1,90 gr. par litre de sérum) dans les tuberculoses fortement évolutives, tandis qu'une hypocholestérolémie très marquée se voit quelques temps avant la mort. C'est également dans les

limites normales qu'oscille le cholestérol dans les tuberculoses pulmonaires peu évolutives.

Aucune conclusion nette ne peut donc être retirée de ces études en général fragmentaires et il semble qu'il n'y a aucun rapport entre les lésions bacillaires et le taux du cholestérol. Enfin, des injections intramusculaires ou sous-cutanées de cholestérol ne font pas varier le taux de la cholestérolémie, quoique produisant, dans certains cas, une amélioration des lésions.

La seule remarque que nous puissions faire à la suite de ce bref historique est que les opinions sont assez nettement divergentes, ou plus exactement que des avis tout à fait discordants se rencontrent, *les auteurs ne se trouvant d'accord que sur l'hypocholestérolémie précédant la mort*, consécutive vraisemblablement à une atteinte massive des fonctions hépatiques.

Quelle part revient à l'infection tuberculeuse dans la cholestérolémie? Il n'est pas possible de le dire en présence de données aussi vagues.

C'est donc cette difficulté à comparer le métabolisme du cholestérol aux lésions du bacille tuberculeux et pourtant l'intuition de l'existence vraisemblable d'une relation entre ces deux groupes de faits qui nous ont amené à envisager non plus la cholestérolémie totale mais à en dissocier l'étude et à considérer le rapport

Cholestérol estérifié

Cholestérol total

Il nous apparaissait difficile, en effet, que la fonction hautement antitoxique du cholestérol soit sans action sur la toxémie tuberculeuse; nous avons donc entrepris cette étude qui sera exposée de la façon suivante:

- I. — Généralités sur le cholestérol, son métabolisme et son rôle physiologique.
- II. — Les techniques expérimentales. Leurs justifications.
- III. — Les esters du cholestérol dans le sérum des tuberculeux.
- IV. — Les esters du cholestérol dans les expectorations bacillifères.
- V. — Interprétation générale des résultats.
- VI. — Résumé et conclusions.

CHAPITRE PREMIER

MÉTABOLISME ET ROLE PHYSIOLOGIQUE DU CHOLESTÉROL

Comme nous l'avons dit, on sait depuis WINDAUS que le cholestérol est un alcool secondaire polycyclique (à noyau cyclo-pentenophénanthrénique). Il peut donc donner avec les acides gras des esters qui le régénèrent par saponification.

Qu'il soit libre ou estérifié, le cholestérol de l'organisme a une double origine :

1° EXOGÈNE à partir de l'alimentation riche en lipides, et peut-être en glucides (REICHSTEIN). Cet apport alimentaire quotidien pour un organisme humain adulte soumis à un régime normal est évalué à environ un gramme. La réalité d'un apport exogène de cholestérol ne peut d'ailleurs être établie que par des expériences de bilan nutritif, car le retentissement de cet apport sur la cholestérolémie est insaisissable, elle ne peut cependant être niée puisque ANITSCHOFF a pu montrer que des rations enrichies en cholestérol parviennent à installer un taux plus élevé de la cholestérolémie.

2° ENDOGÈNE à partir d'acides gras et surtout d'hydrocarbures aliphatiques tels que le squalène, ou à noyau

aromatique, tels que le carotène. Plusieurs organes interviennent d'ailleurs avec une intensité très variable dans cette cholestérogénèse. Il semble, quoique tous les auteurs ne soient pas absolument d'accord, que la cortico-surrénale joue dans ces faits un rôle important (PORAK [14], CHAUFFARD [15]), le corps jaune interviendrait également d'après CHAUFFARD (16), tandis que les auteurs allemands, ASCHOFF et ses élèves, ne lui accordent qu'une fonction d'accumulation.

ABELOUS et SOULA (17), COLOMBIES (18) avec certaines réserves, GEBEL et GNOINSKI (19) admettent le rôle cholestérogène de la rate; les faits, dans ce domaine, sont toutefois contradictoires et de nouveaux travaux sont indispensables pour éclairer la question.

Les recherches concernant le foie semblent être plus probantes ou, du moins, ont le mérite d'être plus concordantes.

L'expérimentation et les nombreuses constatations cliniques faites représentent un tel ensemble de faits que le rôle de cet organe dans l'hypercholestérolémie ne saurait être mis en doute sans qu'on puisse préciser s'il est réellement un organe producteur ou, comme pour le glucose, un organe accumulateur.

Le tissu nerveux, le muscle, les glandes sexuelles, les éléments figurés du sang, le système réticulo-endothélial ont certainement dans la cholestérogénèse des rôles respectifs plus ou moins importants, dont la plupart sont mal connus.

Quoiqu'il en soit, si une partie du cholestérol de l'organisme a une origine exogène, l'origine endogène paraît certaine; de nombreuses expériences et des faits cliniques indiscutables montrent que l'organisme doit synthétiser le cholestérol sans qu'on sache avec préci-

sion dans quels organes se fait plus spécialement cette synthèse. Quant au côté purement chimique du problème, il est également complexe car, si dans les microbes, levures et champignons les stérols semblent provenir des glucides, au moins indirectement, les animaux peuvent faire la synthèse du cholestérol à partir des acides gras, mais il est probable que la source la plus directe et la plus importante des stérols est constituée par les hydrocarbures, soit aliphatiques (squalène), soit à noyau aromatique tels que les carotènes.

Le foie reçoit donc du cholestérol apporté par le sang et l'élimine tout au moins en partie, soit directement, soit par évolution vers d'importants métabolismes (acides biliaires, hormones sexuelles, vitamines D...).

Quelle que soit la forme de cette élimination, elle se fait à un débit relativement minime, l'apport alimentaire étant d'ailleurs du même ordre de grandeur; entre ces deux termes réduits de la balance nutritive on doit admettre comme corollaire obligatoire de la constance cholestérolémique l'existence de fonction régulatrices. L'hypothèse d'un équilibre entre la production et la consommation du cholestérol dans l'organisme est la première qui se présente à l'esprit, c'est celle qui a régné jusqu'à ces dernières années dans tous les esprits pour expliquer la constance de la cholestérolémie. En réalité, les travaux de BUGNARD et SOULA (20) ont montré que sa régulation relève d'un mécanisme tout différent et sans aucun rapport de dépendance immédiate vis-à-vis des phénomènes nutritifs. La traversée pulmonaire s'accompagnerait, en effet, d'une mobilisation du cholestérol du plasma vers les éléments figurés, ce déplacement étant lié aux modifications physico-chimiques qui se produisent au niveau de l'épithélium pulmonaire, c'est-à-

dire, en somme, à l'élévation ou l'abaissement de tension du CO_2 , lié par conséquent à l'acidose gazeuse. Le processus physique n'est d'ailleurs vraisemblablement pas le seul à intervenir et des organes tels que la rate (ABELLOUS et SOULA [21]) et le pancréas (MAHLER [22]) semblent avoir un rôle, mais les phénomènes pulmonaires sont au premier plan et montrent que le sang assure automatiquement la régulation de la cholestérolémie, la respiration élémentaire des tissus créant des conditions inverses de celles que l'on observe au niveau du poumon.

Cette régulation est donc assurée, à chaque instant, par le jeu des équilibres physiques de constituants du plasma dont l'ensemble constitue le système synergique aboutissant au maintien de la constance du milieu intérieur.

Pour si minutieusement réglé que soit ce mécanisme régulateur, il peut être débordé dans de multiples circonstances; l'étude, même succincte, des variations de la cholestérolémie déborde largement notre sujet; ces variations sont d'ailleurs exposées en détail dans de multiples travaux, notamment ceux de GRIGAUT (23).

Signalons, toutefois, que l'hypocholestérolémie se voit de façon non douteuse dans les infections graves, dans les ictères infectieux (LAROCHÉ et GRIGAUT [24]), dans la *tuberculose pulmonaire*, lorsque cette infection continuelle par les toxines microbiennes a épuisé l'organisme et que le foie est en pleine dégénérescence.

Ces faits permettent de penser que le cholestérol participe activement à la physiologie de cet organe et notamment à son rôle antitoxique. Ses propriétés sont bien connues vis-à-vis de la toxine tétanique (VINCENT [25]), de la *Tuberculine* (GÉRARD et LEMOINE [26]),

de la toxine diphtérique, botulique, etc., son emploi contre les toxines microbiennes était donc indiqué; effectivement, au cours de la tuberculose pulmonaire, pour laquelle cette notion a été particulièrement mise à profit dès 1907, GÉRARD et LEMOINE [27] ont noté une amélioration nette après injection de cholestérol chez les tuberculeux au premier et au deuxième degré.

Les rôles antihémolytique, antirachitique, l'hydrophilie, etc., du cholestérol, sont indiscutables et, quoique très importants pour éclairer plus d'un problème pathologique, sont ici secondaires.

Il est enfin un point de la physiologie du cholestérol sur lequel nous devons revenir quelques instants, c'est son existence dans l'organisme et en particulier dans le sang, sous les deux formes libre et combinée à des acides gras. On sait, avons-nous dit, depuis les travaux de KOUDO et SCHULTZ en 1928, que le foie, grâce à une estérase d'action réversible, peut effectuer l'estérification et l'hydrolyse du cholestérol et que le rapport

<u>Cholestérol estérifié</u>	devient ainsi un procédé d'exploration
Cholestérol total	

tion de la fonction hépatique. Mais, dans des travaux plus récents, SPERRY et STOYANOFF (28, 29) ont montré qu'il existe dans le sérum lui-même des diastases réalisant l'estérification ou l'hydrolyse des esters du cholestérol. Ces deux phénomènes inverses seraient à rapporter à deux ferments distincts.

In vitro, la réaction d'hydrolyse est rapide et accélérée par les sels biliaires, tandis que celle d'estérification est très lente: d'après RIEGEL, RAVDIN et ROSE (30), la réaction d'estérification par le plasma fait place à une hydrolyse si on ajoute de la bile exempte d'esters de cholestérol.

Il faut rapprocher de tout ceci les résultats de KLEIN (31) qui, dans des extraits d'organes, arrive de même à la conclusion que l'hydrolyse et l'estérification du cholestérol sont dues à deux ferments distincts, ayant leur optimum d'action à des pH différents.

D'autre part, SPERRY (32) abandonnant à 37-40° du sérum sanguin ou du plasma hépariné de sujets normaux constate que le cholestérol libre est estérifié en partie, le taux du cholestérol total restant inchangé; il s'agit bien d'une action enzymatique car le phénomène est supprimé par chauffage à 55-60°, l'activité maxima observée à $pH = 8,0$.

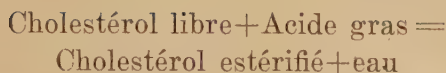
Par contre, en opérant sur les globules rouges hémolysés, on ne constate pas d'estérification du cholestérol, cette estérification est d'ailleurs minime dans le cas du sang total hémolysé par présence probable dans les globules d'un facteur empêchant.

Si donc, comme l'affirment THAMHAUSER, KOUDO et SCHULTZ; ADLER, LEMMAL et EPSTEIN (33); MORAIS-SARMENTO et BRUNO DA COSTA (34), etc., le foie intervient activement dans l'estérification du cholestérol, on est en droit de penser, après les constatations que nous venons de rapporter, que cette union aux acides gras est également sous la dépendance du milieu sanguin lui-même, ce qui permet de rattacher les irrégularités constatées non plus seulement à un dérèglement hépatique mais à un *trouble général de l'organisme*. Le taux considéré comme normal de 70 p. 100 pour le rapport

Cholestérol estérifié

Cholestérol total

apparaît donc comme le résultat de deux mécanismes superposés aboutissant à un équilibre; la réaction reversible:

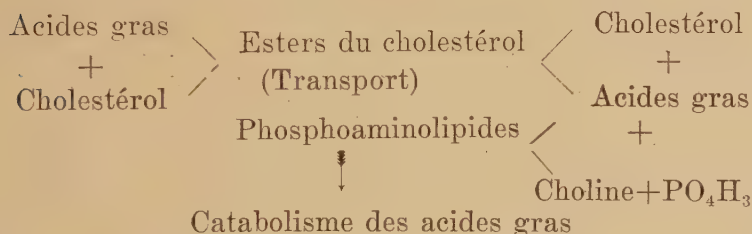


sera accélérée dans l'un ou l'autre sens, selon que les conditions de milieu seront favorables à l'estérification ou à l'hydrolyse. Quant à la signification physiologique de l'estérification du cholestérol, les données sont encore très imprécises; il semble, d'après CAHN et HOUTGET (35), qu'elle servirait à la mobilisation des lipides transportés au foie sous forme de stérides, puis distribués aux tissus sous forme de phosphatides: le cholestérol ayant en somme représenté le vecteur des acides gras, ceux-ci s'en séparant dans le foie où s'effectuera le mécanisme de désaturation après combinaison indispensable aux phospholipides pour parvenir aux petites molécules, stade ultime du catabolisme lipidique.

Le rôle du cholestérol dans ces faits est objectivé par le schéma ci-dessous:

DANS L'INTESTIN

DANS LE FOIE



Nous retiendrons de cette esquisse rapide de quelques-unes des propriétés du cholestérol que sa physiologie se révèle de jour en jour plus importante mais que bien des données précises manquent encore.

Quoiqu'il en soit, nous nous sommes efforcé de mettre en lumière, puisqu'aussi bien c'est le point qui nous

importe, le rôle et la signification des esters du cholestérol. Nous pensons ainsi pouvoir dégager de l'ensemble constitué par le déséquilibre humoral et les déchéances hépatiques plus ou moins nettes dues au bacille tuberculeux des éléments de diagnostic, voire de pronostic, grâce à la considération des trois éléments :

Cholestérol estérifié

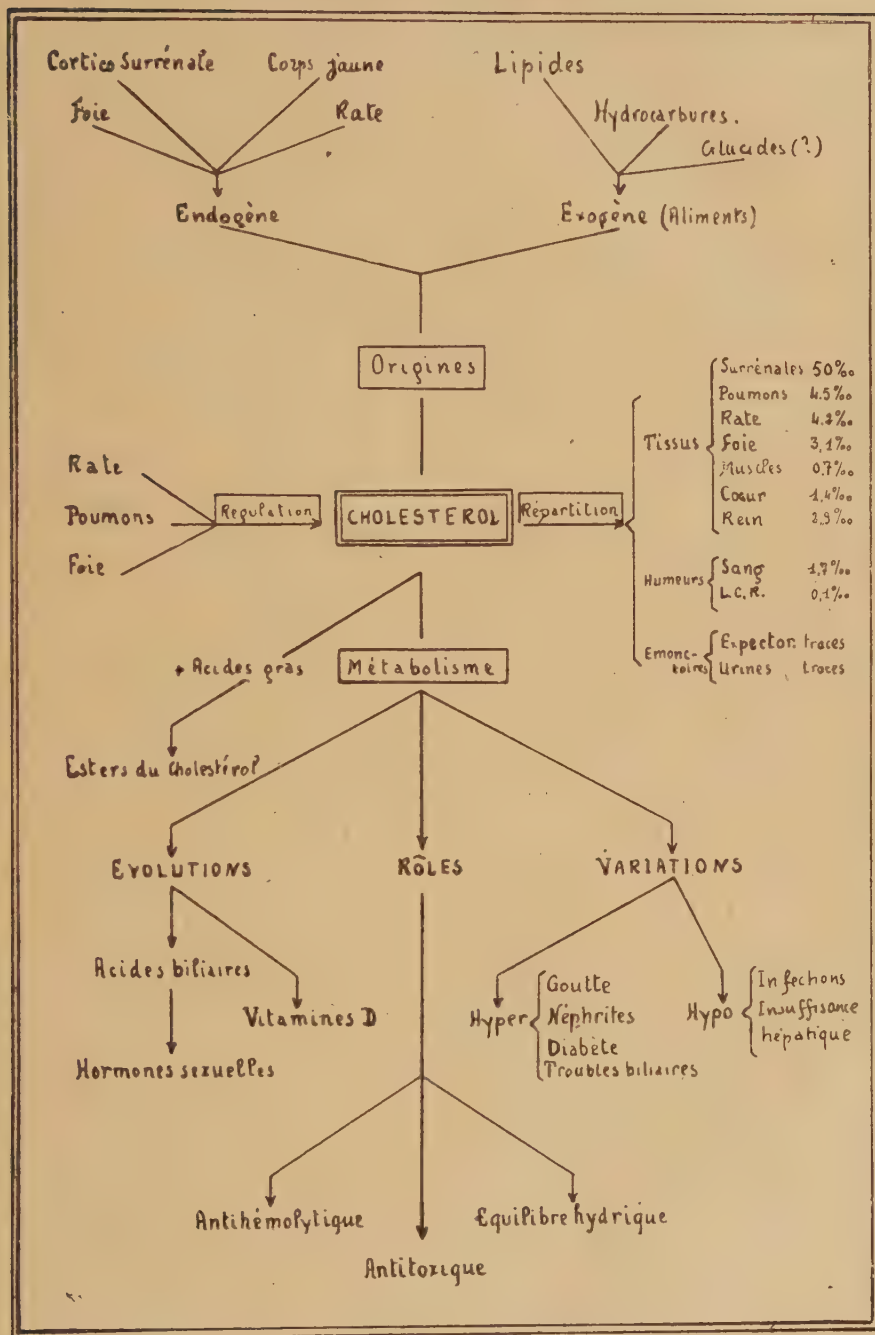
Cholestérol total

Cholestérol libre

et à leurs proportions respectives.

Le schéma ci-dessous donne une idée des principaux aspects de la physiologie du cholestérol.

Physiologie du Cholestérol





CHAPITRE II

LES TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES, LEURS JUSTIFICATIONS

I. — DOSAGE DU CHOLESTÉROL LIBRE ET ESTÉRIFIÉ DANS LE SÉRUM

De très nombreux travaux ont déjà paru sur l'extraction et le dosage du cholestérol du sang. On pourrait croire la question épuisée, mais la fréquence des publications nouvelles sur ce sujet témoigne de son actualité persistante, de son étendue et aussi de la possibilité de recueillir quelques glanes dans ce champ dont la moisson est déjà faite.

1. — *Méthode de WINDAUS*

La méthode pondérale de WINDAUS (36) reste, on le sait, en matière de dosage de cholestérol, la méthode de référence, dont les résultats servent à contrôler ceux que l'on obtient avec d'autres méthodes d'exécution plus facile.

Elle utilise la formation, en milieu hydro-alcoolique et à chaud, d'un complexe défini cholestérol-digitonoside que l'on pèse après lavage et dessiccation (1).

Outre sa précision, qui dépasse celle des procédés colorimétriques usuels quand la quantité de cholestérol dosé est suffisante, cette méthode a encore l'avantage de permettre la séparation du cholestérol libre et du cholestérol estérifié, le digitonoside ne formant de complexes qu'avec le cholestérol libre; dans le cholestérol estérifié, en effet, la fonction alcool est bloquée par différents acides gras.

On a publié plusieurs variantes de la méthode primitive de WINDAUS, elles diffèrent soit par le mode d'extraction, soit par les conditions d'obtention du complexe (milieu de précipitation, concentration convenable en cholestérol et digitonoside).

Signalons, notamment:

1° *La technique de GRIMBERT, LAUDAT et WEIL* (39) qui fait précéder la précipitation au digitonoside d'une extraction alcoolique des lipides totaux dans l'appareil de KUMAGAWA et d'un épuisement par l'éther anhydre. Pour doser le cholestérol estérifié par les acides gras, on opère une saponification au moyen de la potasse alcoolique sur le résidu d'évaporation de la solution étherée contenant les lipides non précipités par le digitonoside.

(1) Ce complexe, dont la formation résulte de la présence dans le cholestérol d'une fonction alcool secondaire, est également donné par d'autres stérols, notamment par l'ergostérol (PENAU et HARDY [37] et par le zymostérol (PENAU et TANRET [38]).

2° *La technique de CAMINADE* (40) s'est attachée plus spécialement aux conditions de précipitation du complexe cholestérol-digitonoside. Celle-ci, toujours précédée de l'extraction au KUMAGAWA, est effectuée non plus en milieu alcoolique, mais dans le solvant dit E.A.C. qui comprend :

Acétone.	73 p. 100
Alcool absolu	9 p. 100
Eau.	18 p. 100

3° *La technique de LABORDE et ENVER* (41, 42) présente ceci d'original que la saponification nécessaire au dosage du cholestérol estérifié est effectuée immédiatement après l'extraction au KUMAGAWA sans évaporation.

Quelle que soit la valeur rigoureusement scientifique de la méthode de WINDAUS et des techniques qui en dérivent, il nous était difficile d'adopter une d'entre elles pour notre étude ; en effet, CAMINADE estime que les doses de cholestérol inférieures à 1 mg ne peuvent être dosées avec précision, ce qui revient à dire qu'il fallait opérer sur un minimum de 12 à 15 centimètres cubes pour les deux dosages. Quoique GIRARDIN et M^{me} SPACH (43) affirment avoir obtenu de bons résultats avec des doses de cholestérol de 1 à 3 mg, en employant pour la précipitation un milieu acétono-alcoolique de composition légèrement différente du solvant E.A.C., nous n'avons pas cru bon de nous adresser à une technique pondérale à cause de la nécessité d'effectuer des dosages en série, se prêtant mal, par conséquent, à des manipulations délicates.

2° *Méthode de GRIGAUT*

La méthode bien connue qui porte le nom de méthode de GRIGAUT est la méthode colorimétrique contrôlée par

lui, au moyen d'une méthode pondérale qui n'utilise pas le digitonoside (GRIGAUT [44]).

Quant à son procédé colorimétrique il est, comme on sait, basé sur la réaction de LIEBERMANN. Suffisant pour les exigences des laboratoires cliniques, il ne permet pas la séparation du cholestérol et de ses esters; nous avons donc eu recours à la technique de PAGET et PIERRART (45) qui, s'inspirant à la fois de la méthode de WINDAUS et de celle de GRIGAUT, possède le triple avantage:

d'être simple;

de permettre le dosage du cholestérol libre et estérifié;

de se prêter à des analyses en série.

3. — *Technique de PAGET et PIERRART*

Elle repose sur le fait que le trichloréthylène dissout le cholestérol et ses esters, c'est-à-dire que le filtrat obtenu après traitement du sérum par le mélange acéfone-alcool-trichloréthylène, donne la réaction de LIEBERMANN et contient la *totalité* du cholestérol sanguin. D'autre part, 0,5 g. de digitonoside fournissent une solution stable avec 50 cm³ d'alcool méthylique et 50 cm³ d'un mélange contenant 2 volumes d'alcool éthylique et 1 volume de trichloréthylène.

En reprenant avec cette solution le résidu d'évaporation du filtrat obtenu après précipitation du sérum par le mélange alcool-acétone-trichloréthylène, on constate que la précipitation du complexe de WINDAUS est rapidement complète.

L'évaporation du filtrat donne un résidu qui, repris par 5 cm³ de chloroforme, contient en solution le cho-

lestérol estérifié, dosé colorimétriquement au moyen de la réaction de LIEBERMANN.

La valeur du cholestérol libre est déterminée par différence entre le taux du cholestérol total et celui du cholestérol estérifié.

La technique de cette méthode et sa justification sont exposées dans la thèse de M^{me} JUAN (46), nous n'insisterons pas. Signalons seulement que nous avons commencé cette étude en nous servant, pour le dosage final, de l'analycomètre JUAN, à cellules photoélectriques.

Par suite d'accidents matériels, survenus pendant nos expériences, nous avons dû poursuivre avec le microcolorimètre de DUBOSQ.

II. — DOSAGE DU CHOLESTÉROL LIBRE ET ESTÉRIFIÉ

DANS LES EXFECTORATIONS

Les expectorations ont été recueillies dans des flacons de verre tarés, bouchés par des tampons de coton cardé stérile. Aussitôt parvenus au laboratoire, ces flacons et leur contenu recouverts d'un capuchon de fort papier imperméabilisé ont séjourné environ trente minutes à l'autoclave, sous une pression de 2,5 atmosphères, puis à l'étuve à 110°, jusqu'à dessiccation complète, c'est-à-dire jusqu'à poids constant, ce qui a été toujours réalisé en vingt-quatre heures.

Le résidu était alors trituré pendant quinze minutes avec le mélange alcool-acétone-trichloréthylène, filtré, les opérations ultérieures étant conduites comme pour le sérum (1). La question qui s'est posée a été de savoir

(1) Les proportions de solvant utilisé pour un expectorant de 0,5 à 1 gr. sont celles indiquées par PAGET pour 2 cm³ de sérum.

si les phénomènes diastasiques possibles après élimination de l'expectorat ne pouvaient pas avoir d'influence sur l'estérification du cholestérol ou l'hydrolyse des stérides.

En fait, quelques dosages, effectués aussi rapidement que possible après l'expectoration, nous ont permis de vérifier la stabilité de l'état sous lequel était le cholestérol. Nous avons dû ensuite nous assurer que le passage successif à l'autoclave et à l'étude ne modifiait rien; des expériences, faites à des temps divers de ces différentes manipulations, nous ont amené à conclure que ce protocole expérimental est parfaitement légitime et permet d'éviter la dissémination possible des germes.

Enfin, nous avons toujours rapporté les résultats au poids sec pour avoir des chiffres comparables et qui ne soient pas entachés d'erreur par l'évaporation plus ou moins importante possible pendant le temps variable qui s'est écoulé entre l'émission de l'expectorat au lit du malade et son arrivée au laboratoire.

CHAPITRE III

LES ESTERS DU CHOLESTÉROL DANS LE SÉRUM DES TUBERCULEUX

La pénétration dans l'organisme du bacille tuberculeux crée la lésion dite primaire avec ses conséquences: l'état d'allergie et l'apparition de la cuti-réaction tuberculinique.

L'allergie est un état d'immunité très particulier, tout à fait différent de l'immunité observée dans les maladies infectieuses et dont les principaux caractères sont les suivants:

1° Il n'y a pas seulement immunité mais aussi sensibilisation; on note une immunisation à l'égard de l'infection proprement dite du germe et une sensibilisation à l'égard des toxines microbiennes mises en liberté par la destruction des corps bacillaires, d'où réaction brutale et explosive.

2° L'immunité semble liée à la persistance d'un germe vivant (bacille de Коч) dans l'organisme alors que dans les autres maladies infectieuses l'immunité conférée par une première atteinte persiste après la guérison complète lorsqu'il ne reste plus trace dans l'organisme de l'agent pathogène qui a provoqué l'immunité. C'est ce qui fait dire que dans la tuberculose pulmo-

naire il y a immunité de surinfection et non de réinfection. Cette immunité n'entrave d'ailleurs en rien l'évolution des lésions causées par la première inoculation, elle est variable et il y a des degrés d'immunité selon les conditions dans lesquelles la première inoculation a eu lieu et aussi selon les prédispositions naturelles et innées de chaque individu. Elle est enfin essentiellement fragile et peut disparaître sous l'influence de facteurs très divers.

On conçoit, sans qu'il soit besoin d'insister, l'intérêt spéculatif et pratique qui s'attache à ces différentes notions, et cela d'autant mieux que nous possédons un moyen très simple pour mettre en évidence l'état d'allergie ou d'anergie: la cuti-réaction.

On admet actuellement qu'une cuti-réaction positive indique:

1° Que le sujet, à un moment quelconque, a été inoculé et que cette inoculation a provoqué une lésion au sein de laquelle persistent vraisemblablement des bacilles vivants; mais elle ne signifie nullement qu'il y ait lésion active ou évolutive, ainsi que le démontre l'extrême fréquence (75 p. 100 des cas) avec laquelle la cuti-réaction est positive chez les adultes sains en apparence. Elle n'a donc pratiquement aucune valeur diagnostique, sauf chez l'enfant, où elle indique ordinairement (mais non toujours) l'existence d'une lésion active ou évolutive;

2° Que le sujet est en état d'allergie.

Inversement, une cuti-réaction négative indique:

1° Ou que le malade n'est pas tuberculeux;

2° Ou qu'il est en état d'anergie, soit sous l'influence de facteurs très divers, soit à cause d'une évolution très grave des lésions tuberculeuses.

La contamination première se produit donc dans l'enfance, puis la lésion primitive guérit dans l'immense majorité des cas et la maladie entre en sommeil. Elle se réveillera ordinairement à l'adolescence ou à l'âge adulte, pour donner naissance aux différentes variétés anatomiques de la tuberculose.

Tel est, en somme, le schéma simple et, semble-t-il, exact dans son ensemble, que proposent les théories actuellement régnantes. Serrant les faits de plus près, Léon BERNARD et ses collaborateurs ont recherché si la longue période de latence qui s'écoule après la primo infection était dans tous les cas aussi silencieuse qu'on le croyait jusqu'ici. Ils ont pu montrer que dans 25 p. 100 des cas il était possible de trouver des signes cliniques traduisant l'activité persistante, bien qu'atténuée, de l'infection et reliant la phase primaire à la période de tuberculose confirmée.

La tuberculose est d'ailleurs souvent considérée, en particulier par les auteurs allemands, comme une maladie cyclique évoluant en trois périodes :

I. — Une période de primo-infection, caractérisée par la formation d'un complexe primaire avec apparition de la sensibilité de l'organisme à l'égard des poisons tuberculeux (cuti-réaction).

II. — Une phase secondaire d'hypersensibilité, caractérisée par la fréquence des généralisations ou des extensions par voies sanguine et lymphatique.

III. — Une phase tertiaire ou d'immunité relative, correspondant à la tuberculose pulmonaire banale de l'adulte à évolution chronique.

Ce qui fait l'originalité de cette conception sur laquelle nous ne pouvons nous étendre, c'est que l'aspect

de la maladie aux différents âges ne résulterait pas des particularités anatomiques propres à chacun de ces âges mais du potentiel propre de l'infection et des *réactions humorales* qu'elle provoque.

L'état d'allergie est donc caractérisée par un *syndrome humoral* susceptible d'être bouleversé par une cause anergisante quelconque qui provoque le réveil de l'infection tuberculeuse. Ces causes anergisantes peuvent être non spécifiques, physiologiques ou pathologiques. Parmi ces états physiologiques, les différentes phases de la vie génitale chez la femme ainsi que la menstruation exercent indiscutablement une influence anergisante. Il est du reste établi que, dans la plupart des cas, cette influence s'exerce par l'intermédiaire de certaines glandes, notamment le foie (FIESSINGER et BRODIN [47]).

Le mauvais fonctionnement du foie est en effet capable d'exercer une influence défavorable sur l'évolution des lésions tuberculeuses.

Aussi bien, le point de vue qui nous occupe nous impose-t-il d'envisager la tuberculose pulmonaire beaucoup plus comme une toxi-infection que comme un ensemble de lésions anatomiques dues à un bacille déterminé; en somme, l'infection tuberculeuse, ou plutôt sa réapparition, doit être logiquement considérée comme la conséquence de l'effondrement du rôle antitoxique de l'organisme.

« Sans doute, comme l'écrit SERGENT, nous ne sommes pas encore capables de définir les propriétés ou, si l'on préfère, la formule physico-chimique du terrain tuberculisable ou retuberculisable. Mais est-ce parce que nous connaissons les propriétés du terrain tuberculisé, du terrain allergique que nous sommes

autorisés à n'admettre que lui et à refuser toute intervention à des conditions indépendantes de l'imprégnation bacillaire, alors que la pathologie comparée, la pathologie humaine, les notions bactériologiques, mettent en évidence l'existence d'espèces réfractaires, d'individus sensibles, de milieux de culture favorisant ou empêchant?... »

Nous considérerons en un mot que, si le bacille est nécessaire, les conditions de terrain ne le sont pas moins et qu'à côté du terrain tuberculisé il y a lieu de faire une place au terrain tuberculisable.

C'est donc en dernière analyse l'état d'ensemble de l'organisme qui va conditionner la tuberculisation et plus spécialement l'état des organes que leurs fonctions prédisposent au rôle de gendarmes contre l'infection.

L'invasion de l'élément infectieux ou, si l'on veut, la propagation de la toxine ne sera donc pas causée par une déficience à proprement parler du système antitoxique de l'organisme, mais par un déséquilibre entre les deux mécanismes opposés, action toxique — système antitoxique — déréglés pour de multiples raisons au profit de l'élément toxique.

Il semble donc que cet effondrement passager des moyens réactionnels de l'organisme soit effectivement le point de départ d'un processus de défense se traduisant par une nouvelle activité des moyens par lesquels il peut lutter contre toute cause pathogène qui vient troubler l'équilibre humoral.

Le rôle antitoxique du cholestérol, rôle qui le fait participer activement à la physiologie hépatique, nous amène nécessairement à lui donner une action particulièrement importante dans l'évolution de la toxémie tuberculeuse.

SPOUJITCH et BORITCH (48) pensent qu'il n'y a pas de rapport entre l'allergie tuberculeuse et la cholestérolémie.

Il semble pourtant, *a priori*, qu'une étude systématique du métabolisme du cholestéral à différents stades de l'évolution de la tuberculose ne puisse pas ne pas nous conduire à formuler des résultats positifs.

En fait, l'examen de la cholestérolémie totale, effectuée chez une centaine de sujets atteints de lésions bacillaires les plus diverses, de gravité infiniment nuancée, avec des syndrome anatomo-cliniques parfaitement définis, nous a conduit à une vaste statistique permettant de mettre quelques faits en évidence.

La classification arbitraire que nous avons tentée est :

Tuberculoses pulmonaires inactives,

Tuberculoses pulmonaires actives non évolutives,

Tuberculoses pulmonaires fébriles évolutives,

nous permet de dire au point de vue de la cholestérolémie totale que dans cette dernière catégorie se rencontre une plus grande proportion d'hyper- et surtout d'hypocholestérolémies que dans les deux autres où les cholestérolémies normales dominent. Dans une certaine mesure ce fait est d'ailleurs explicable, en effet : parmi les sujets atteints de tuberculose fébrile évolutive, un assez grand nombre sont dans un état avancé de délabrement physiologique, la plupart étant hyperthermiques, quelques-uns très fortement, avec par conséquent un retentissement sur l'ensemble de l'organisme. Mais si l'hypocholestérolémie est aisément expliquée par l'atteinte du foie dont le rôle est indéniable dans la cholestérogénèse, on ne saurait s'étonner de constater des hypercholestérolémies, d'ailleurs relativement ra-

res, dont on peut, par une des trois causes suivantes, expliquer l'origine :

I. — Le trouble hépatique qui met le foie dans l'impossibilité de faire évoluer le cholestérol vers ses voies métaboliques habituelles, fait qui se traduit par une accumulation sanguine.

II. — Le retentissement sur le rein de la toxi-infection entraînant une rétention d'origine rénale.

III. — La cause la plus vraisemblable dans la question qui nous occupe, production plus importante de cholestérol, c'est-à-dire excitation de tous les organes responsables de la cholestérogénèse afin d'accumuler un corps qui, par son rôle antitoxique, sera pour l'organisme un excellent moyen de lutte contre l'infection.

En fait, cette hypercholestérolémie doit donc être un signe plutôt favorable puisqu'en tout état de cause elle correspond à une vitalité encore satisfaisante de l'organisme. On ne doit pourtant pas s'étonner d'en trouver une proportion relativement assez grande chez les tuberculeux évolutifs puisque l'hyperthermie fait de l'organisme de ces sujets le siège de lutte particulièrement vives entre toxines et système antitoxique. Au surplus, et ceci corrobore des faits en apparence paradoxaux, la plupart du temps, une hypocholestérolémie massive succède à l'hypercholestérolémie, c'est alors le dénouement par inhibition de tout le système réactionnel épuisé par une lutte violente mais stérile et coïncidant avec la déchéance du parenchyme hépatique, ces hypo-cholestérolémies se voient de façon presque constante à la dernière période de la tuberculose pulmonaire.

L'examen des chiffres obtenus pour la cholestérolémie totale (C.T.) dans les formes différentes de tuberculose pulmonaire nous amène donc à conclure, comme

VITTE, JULIEN et MARTIN-ROSSET, GRAVILA et VIOR, que relativement peu d'indications pronostiques ou diagnostiques, peuvent être retirées d'une telle investigation.

Or, nous avons dit que le foie devait être compté avec la thyroïde parmi les glandes dont le mauvais fonctionnement est capable d'exercer une influence défavorable sur l'évolution des lésions tuberculeuses, autant dire, par conséquent, que la physiologie hépatique et les métabolismes qui en dépendent influencent sinon conditionnent la pathologie tuberculeuse. D'autre part, la cholestérogénèse, indiscutable fonction hépatique, envisagée chez les tuberculeux, se révèle soumise à des variations théoriquement anormales, en fait susceptibles d'être rencontrées chez des sujets supposés indemnes d'affections influençant le métabolisme du cholestérol, comme le montre le tableau I qui indique quelques résultats obtenus sur des sujets dit « normaux » ou, plus exactement, atteint d'affections supposées sans action sur la cholestérolémie.

Il est aisé de voir que les variations correspondantes du rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ c'est-à-dire en fait du cholestérol estérifié sont beaucoup moins nettes.

Or, nous savons depuis divers travaux, notamment ceux de LAROCHE et GRIGAUT, de A. DE MORAIS-SAMENTO et Bruno DA COSTA, que le foie a un rôle important dans l'estérification du cholestérol, à telle enseigne que ces auteurs ont fait de l'abaissement du rapport un procédé d'évaluation de l'insuffisance hépatique; de même, ADLER, LEMMAL et EPSTEIN rapportent directement la diminution des esters du cholestérol à la gravité de la lésion hépatique et lui attribuent même une valeur pronostique. Quel que soit le crédit apporté à ces concep-

tions, la part de vérité qu'elles renferment vraisemblablement et l'influence directe du foie sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire nous amènent à regarder

E

attentivement le rapport $\frac{E}{T}$ qui, nous venons de le voir,

T

se révèle à l'état normal un test plus fidèle et plus constant que la cholestérolémie.

Rappelons que les valeurs admises comme normales pour les différents états du cholestérol sanguin sont :

Les variations de la Cholestérolémie chez les sujets atteints d'affections supposées sans effet sur son taux

	C. T.	C. E.	C. L.	E/T. p. 100
Ptose gastrique	1.60	1.28	0.32	80
Nausées	1.97	1.22	0.78	62
Luxation	1.30	0.83	0.47	63
Angine de poitrine	1.58	1.0	0.58	63
Insuffisance cardiaque	1.49	0.82	0.66	57
Aortite	1.96	1.06	0.90	54
Fracture de jambe	2.13	1.51	0.62	70.4
Fracture de jambe	3.11	2.17	0.94	69.7
Cardiopathie	1.74	1.31	0.43	75
Lombalgies	2.28	1.78	0.50	78
Rhumatisme	2.48	2.00	0.41	83.5
Hernie inguinale	1.78	1.42	0.45	75.8
Crises angineuses	1.55	1.07	0.48	69
Trépanation	3.75	2.53	1.22	67.7
Hémoptysies	2.34	1.81	0.53	77.3
Paludisme	1.55	0.97	0.58	62.5
Cardiopathie	2.46	1.87	0.59	76

TABLEAU I

	MOYENNE	LIMITES EXTRÊMES
Cholestérol total	1,7 g. p. 1000	1,40 — 2,0 g. p. 1000
Cholestérol estérifié .	1,2 g. p. 1000	1,00 — 1,4 g. p. 1000
Cholestérol libre	0,5 g. p. 1000	0,30 — 0,7 g. p. 1000
$\frac{E}{T}$		
Rapport —	70 p. 100	60 80 p. 100

Et si les limites extrêmes sont fréquemment franchies lorsqu'il s'agit de cholestérolémie totale, fait aisément explicable par la complexité du mécanisme régulateur de la cholestérogénèse, des écarts de ± 10 p. 100 pour le

$\frac{E}{T}$ sont le maximum compatible avec la non existence d'un trouble de l'organisme.

Pour permettre un examen méthodique des faits, nous avons classé nos sujets en :

- 1) Hypercholestérolémiques C.T. $> 2,00$ g. p. 1000;
- 2) Cholestérolémiques normaux $1,5 < C.T. < 2,00$ g. p. 1000;
- 3) Hypocholestérolémiques C.T. $< 1,5$ g. p. 1000.

Cette classification s'intégrant dans celle adoptée pour les lésions tuberculeuses, c'est-à-dire :

- I) Formes fébriles évolutives;
- II) Formes actives non évolutives;
- III) Formes inactives.

(Voir tableaux II, III et IV.)

I) *Tuberculosés pulmonaires aiguës
ou fébriles évolutives*

Il s'agit en somme d'une caséification aiguë et massive d'une partie étendue du champ pulmonaire intéressant un ou plusieurs lobes. Cliniquement, l'attention est attirée par des signes généraux très graves et des signes physiques étendus et massifs. Ces symptômes généraux graves traduisent immédiatement l'atteinte profonde de l'organisme.

Au point de vue humoral, sur les 24 cas examinés, nous notons :

20 p. 100 de cholestérolémies supérieures à 2,00 g. p. 1000;

40 p. 100 de cholestérolémies comprises entre 1,5 et 2,00 g. p. 100;

40 p. 100 de cholestérolémies inférieures à 1,5 g. p. 1000.

C'est-à-dire, en somme, une proportion relativement importante d'hypocholestérolémies. Ce fait n'est pas pour nous surprendre puisqu'il s'agit de sujets très gravement atteints, dont la résistance générale ira en s'affaiblissant.

Par contre, le taux du cholestérol estérifié est nettement augmenté, sauf dans le cas d'hypocholestérolémie brutale. Donc l'estérase sanguine à action réversible qui commande l'estérification du cholestérol ou l'hydrolyse des stérides agit électivement ici dans le sens de l'estérification, par suite augmentation portant sur le cholestérol estérifié plus que sur le cholestérol total, l'ensemble se traduit par une nette augmentation du

$$\frac{E}{T}$$
 rapport — constamment supérieur à 80 p. 100.

TUBERCULOSES PULMONAIRES FEBRILES EVOLUTIVES

C. T. < 1,5 ‰					1,5 ‰ < C. T. < 2,0 g. ‰					C. T. > 2,0 g. ‰				
	C. T.	C. E.	C. L.	E/T.		C. T.	C. E.	C. L.	E/T.		C. T.	C. E.	C. L.	E/T.
Br. pneumo cas. bi.	0 73	0 67	0 06	91	Ulcéro caséuse g.	1 57	1 47	0 10	93	Ulcéro fibreuse g.	2 15	1 81	0 34	84
Br. pneumo cas. bi.	0 98	0 82	0 11	88	Ulcéro caséuse bi.	1 60	1 44	0 16	90	Ulcéro caséuse g.	2 32	1 95	0 37	84
Ulcéro fibreuse bi.	1 12	1 04	0 08	92	Ulcéro caséuse dr.	1 65	1 50	0 35	78	Ulcéro caséuse g.	2 81	2 24	0 57	79
Ulcéro caséuse bi.	1 15	1 02	0 13	88	Ulcéro caséuse dr.	1 65	1 51	0 13	92	Ulcéreuse dr.	3 0	2 77	0 73	75
Ulcéro fibreuse bi.	1 17	0 93	0 23	79	Ulcéro caséuse bi.	1 75	1 40	0 35	80	Ulcéro fibreuse bi.	3 10	2 61	0 49	8
Ulcéro caséuse dr.	1 22	1 04	0 18	85	Ulcéro caséuse bi.	1 75	1 47	0 28	84					
	1 24	0 86	0 38	69	Ulcéro caséuse dr.	1 75	1 47	0 28	84					
Ulcéro caséuse bi.	1 25	0 96	0 29	77	Fibré caséuse dr.	1 87	1 87	0	100					
Ulcéro caséuse bi.	1 31	0 76	0 55	58	Primo infection dr.	1 99	1 15	0 84	55					
					Ulcéro caséuse bi.	2 0	1 47	0 53	73 5					
Moyenne	1 12			81	Moyenne	1 75			83	Moyenne	2 63			81

TABLEAU II

II) *Formes fibrocaséuses banales*

ou actives non évolutives

Il s'agit des formes les plus courantes de la tuberculose pulmonaire, et il semble que le seul moyen de les interpréter est d'avoir présent à l'esprit le schéma de l'évolution générale de l'infection tuberculeuse. Les débuts comme les aspects cliniques en sont multiples, les signes généraux nous intéressent plus particulièrement; la fièvre notamment est le miroir fidèle de la tendance évolutive des lésions. Quant à l'état général, c'est-à-dire à la façon dont le sujet supporte l'infection tuberculeuse, il est fonction d'un nombre considérable de facteurs dont le syndrome humoral doit pouvoir nous donner une idée. Concernant les 30 cas que nous avons étudiés :

23 p. 100 sont des hypercholestérolémiques ;

62 p. 100 ont une cholestérolémie normale ;

10 p. 100 sont hypocholestérolémiques.

L'indiscutable majorité des cholestérolémies normales, encore que la signification en soit réduite, confirme bien qu'il s'agit de sujets dont l'état général est relativement respecté, c'est-à-dire les fonctions antitoxiques encore puissantes.

Quant au cholestérol estérifié, il est toujours augmenté par rapport à la normale et plus élevé que dans les formes à évolution rapide, l'ensemble se traduisant

par un rapport $\frac{E}{T}$ — en général plus élevé.

TUBERCULOSES PULMONAIRES INACTIVES

C. T. < 1,5 ‰				1,5 ‰ < C. T. < 2,0 g. ‰				C. T. > 2,0 ‰						
C. T.	C. E.	C. L.	E./T.		C. T.	C. E.	C. L.	E./T.		C. T.	C. E.	C. L.	E./T.	
Fibro caséeuse dr.	1 47	1 37	0 10	93	Ulcéra caséeuse g.	1 56	1 33	0 23	85	Ulcéro fibreuse g.	2 16	1 75	0 41	81
					Ulcéro caséeuse g.	1 56	1 33	0 23	85	Fibro caséeuse g.	2 16	1 81	0 35	83
					Ulcéro caséeuse bi.	1 56	1 33	0 23	85	Fibro caséeuse g.	2 16	1 93	0 23	89
					Fibreuse droite ..	1 65	1 40	0 25	84	Sclérose apic. dr.	2 34	2 08	0 26	88
					Fibro caséeuse dr.	1 65	1 43	0 17	89	Fibreuse latérale	2 34	1 81	0 53	77
					Ulcéro caséeuse g.	1 70	1 56	0 14	91	Fibro caséeuse bil.	2 67	2 16	0 51	80
					Ulcéro caséeuse g	1 75	1 40	0 35	80					
					Fibreuse gauche	1 75	1 47	0 28	83					
					Ulcéro caséeuse dr.	1 81	1 52	0 29	83					
					Fibreuse droite ..	1 81	1 70	0 11	93					
					Fibreuse bilatérale	1 87	1 65	0 22	98					
					Fibro caséeuse dr.	1 90	1 87	0 03	98					
					Ulcéro caséeuse g.	2 00	1 65	0 35	82					
					Ulcéro caséeuse g.	2 00	1 87	0 13	93					
1 47				93	Moyenne	1 75			87	Moyenne	2 30			83

TABLEAU IV

la cholestérolémie totale; nous avons donc des rapports

E

— encore plus élevés, atteignant parfois 90 p. 100. Les

T

tableaux II, III et IV indiquent ces résultats.

En résumé, quelle que soit la forme clinique envisagée de la tuberculose pulmonaire, quelle que soit la valeur de la cholestérolémie totale, nous trouvons, dans tous les cas, sur une statistique d'environ une centaine

E

d'analyses, un rapport — *toujours* très augmenté, au-

T

dessus de 80 p. 100, en moyenne de 85 p. 100.

Dans un prochain chapitre, nous dirons comment on peut interpréter ces faits, nous les comparerons entre eux et dirons quelles conclusions pratiques et théoriques on peut en tirer.

CHAPITRE IV

LES ESTERS DU CHOLESTÉROL DANS LES EXPECTORATIONS BACILLIFÈRES

« L'émission constante de produits bacillifères, écrivait TERRASSE, constitue la signature physiopathologique du syndrome cavitairé tuberculeux vrai ».

Est-il besoin d'indiquer, avec plus de précision, que l'expectoration est un signe physique d'importance exceptionnelle dans l'analyse clinique des tuberculeux pulmonaires?

Au surplus, il s'agit de manifestations dont il faut tenir compte puisqu'on serait tenté de les considérer comme la cause principale de la contagion et la richesse bactériologique de l'expectoration chez les tuberculeux est telle (certains malades sont capables de cracher plusieurs milliards de bacilles par jour) qu'elle semble donner une explication satisfaisante de la quasi-universalité de l'infection bacillaire.

L'expectoration est en fait un symptôme moins constant que la toux; il peut manquer même dans les formes évolutives ou subévolutives, soit que le malade déglutisse inconsciemment ses crachats (ce qui est fréquent chez les femmes et surtout chez les jeunes filles), soit

que les sécrétions pathologiques soient réellement très peu abondantes.

Il n'est pas dans notre intention de donner une description des crachats de tuberculeux, rappelons seulement qu'en principe ils contiennent presque toujours des îlots purulents dans lesquels il faudra rechercher les bacilles.

Pratiquement, trois faits important :

1° Y a-t-il ou n'y a-t-il pas de crachats ?

2° Quel est l'aspect et l'abondance de l'expectoration ?

3° Les crachats contiennent-ils ou ne contiennent-ils pas de bacilles ?

Ces trois questions, importantes au point de vue purement clinique, nous intéressaient également du point de vue particulier que nous avons envisagé. Effectivement, l'absence d'expectoration rendait impossible toute investigation ; d'autre part, 0,5 g. au moins de crachat desséché, c'est-à-dire 3 ou 4 g. de crachat frais, nous étaient nécessaires ; enfin, notre étude, pour prendre une signification quelconque, devait avoir pour base les résultats obtenus sur des crachats non bacillifères ; cette dernière recherche indispensable a été réduite par suite de la difficulté à recueillir un poids suffisant de crachat chez des sujets atteints d'affection pulmonaire non tuberculeux, c'est-à-dire expectorant relativement peu et rarement.

D'une manière générale, l'expectoration représente, au moins en partie, le résultat du passage à travers les parois vasculaires de certains éléments du sang, en particulier fibrogène qui se transforme en fibrine donnant

aux crachats leur consistance visqueuse caractéristique. Dans le cas des expectorations tuberculeuses, à l'aspect muqueux et mousseux abondants, caractéristique d'une inflammation bronchique, s'ajoute où se substitue l'allure mucopurulente, d'ailleurs nullement pathognomonique, ainsi que le sang ou le pus, dont la valeur diagnostique est beaucoup plus significative.

Mais si l'examen macroscopique et bactériologique des crachats sont des techniques courantes, il n'en est pas de même de l'analyse chimique qui, actuellement, est pratiquement limitée à l'*albuminoréaction* indiquée il y a quelques années par ROGER et LÉVY-VALENSI (49).

D'après ces auteurs, la présence constatée, à plusieurs jours d'intervalle, d'albumine (non de mucus, éliminé par coagulation avec l'acide acétique et filtration) dans les crachats permet de porter le diagnostic de tuberculose pulmonaire en activité, exceptions faites pour la congestion pulmonaire, la broncho-pneumonie, la pneumonie, les bronchites rénales ou cardiaques, la broncheectasie. Son absence permet de rejeter le diagnostic de tuberculose pulmonaire en évolution ou d'inactivité des foyers cessant d'une façon passagère ou durable en cas de rechute.

L'albumino-réaction ne *décèle donc pas la simple infection bacillaire* (infection occulte); elle est un signe de confirmation des lésions tuberculeuses du poumon et permet de suivre leur évolution.

Toutefois, on ne peut manquer de remarquer que cette recherche doit être effectuée en l'absence de sang et de pus; cette restriction en réduit singulièrement la valeur et les possibilités.

Nous avons donc essayé de trouver dans l'étude du cholestérol dans les crachats un nouveau test chimique de l'infection tuberculeuse. Nos recherches, malheureusement réduites, réunies dans le tableau V, permettent de mettre en évidence un résultat particulièrement saisissant :

Les Esters du Cholestérol dans les Expectorations

	C. T.	C. E.	C. L.	E/T. p. 100
Ulcéro caséeuse	3 88	1 42	2 76	29
Fibro caséeuse	3 40	1 30	1 80	40
Ulcéro caséeuse	0 525	0 163	0 362	31
Fibreuse gauche	1 82	0 53	1 29	29.5
Ulcéro caséeuse	1 69	0 71	0 98	42
Ulcéro caséeuse	2 15	0 75	1 40	35
Ulcéro caséeuse	0 98	0 24	0 74	24
Bronchitique	0 86	0	0 86	0
Emphysème pulmonaire	0 48	0	0 48	0
Congestion pulmonaire	1 99	0	1 99	0
Broncho-pneumonie	1 94	0	1 94	0
Bronchite chronique	1 55	0	1 55	0

TABLEAU V

Dans les crachats non tuberculeux, la totalité du cholestérol existe à l'état libre, le rapport $\frac{E}{T}$ est toujours nul.

Au contraire, environ les 30 à 40 p. 100 du cholestérol total se trouvent combinés à des acides gras dans les expectorations tuberculeuses.

Nous sommes donc en présence d'un fait d'une netteté absolue et dont l'intérêt clinique ne saurait passer inaperçu: l'existence de cholestérol estérifié dans des crachats est la signature de l'imprégnation bacillaire en évolution.

Ce résultat ne saurait d'ailleurs nous surprendre puisque, comme nous l'avons indiqué au début de ce chapitre, l'expectoration reflète en somme, plus ou moins fidèlement, mais indiscutablement, la physionomie sanguine; ces résultats montrant la valeur du rapport $\frac{E}{T}$

(30-40 p. 100) dans les crachats bacillifères sont la conséquence de l'augmentation *constamment* notée du même rapport dans les sérums des tuberculeux.

Nous allons, dans le prochain chapitre, essayer de donner rapidement une interprétation d'ensemble de ces résultats.

CHAPITRE V

INTERPRÉTATION GÉNÉRALE DES RÉSULTATS

L'étude que nous venons de faire nous a permis de mettre en relief quelques résultats d'une grande netteté et d'une constance telle que l'intérêt physiopathologique qui s'y attache ne saurait être méconnu. Nous nous trouvons en présence des faits suivants :

I. — Quelle que soit la forme clinique envisagée de la tuberculose pulmonaire, le rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ est toujours supérieur à la normale, sa valeur étant d'autant plus grande que la forme clinique est plus bénigne.

Nous aurions voulu pouvoir suivre l'évolution d'un malade déterminé, surtout lorsque cette évolution se fait suivant le schéma général dont nous avons parlé dans un précédent chapitre ; cela ne nous a pas été possible, mais nous pouvons tout de même, d'une manière indirecte concevoir comment se passent les choses au cours de l'évolution des lésions bacillaires. Effectivement, nous sommes en droit de considérer que les rapports moyens obtenus pour les trois types cliniques, fébriles

évolutifs, actifs non évolutifs et inactifs représentent en somme les valeurs que l'on obtiendrait en faisant les analyses à trois stades différents chez un sujet dont la tuberculose est en évolution soit vers l'aggravation soit vers la cicatrisation.

La courbe I montre les variations de ce rapport en fonction de l'évolution de l'état général du malade, dans le temps. Nous supposons, ce qui est évidemment arbitraire, mais donne une idée des faits, que la marche vers la guérison est régulière.

Par suite, plus le rapport $\frac{E}{T}$ est élevé, plus le pronostic sera favorable; inversement, plus il sera bas, toutes proportions gardées bien entendu, plus l'avenir doit être réservé. Un tuberculeux dont le rapport $\frac{E}{T}$ tend vers la normale est un sujet dont les lésions s'aggravent.

Ce fait est d'ailleurs parfaitement logique car l'estérification du cholestérol mesure en gros l'activité hépatique, c'est-à-dire le comportement du foie, organe antitoxique vis-à-vis du bacille tuberculeux (GRAVILLA et BERIARU [50]).

II. — Si la cholestérolémie totale est sujette à de notables variations comme l'ont montré différents auteurs dont la plupart n'ont d'ailleurs pas fait d'étude systématique, le tableau VI qui résume nos résultats impose un certain nombre de conclusions:

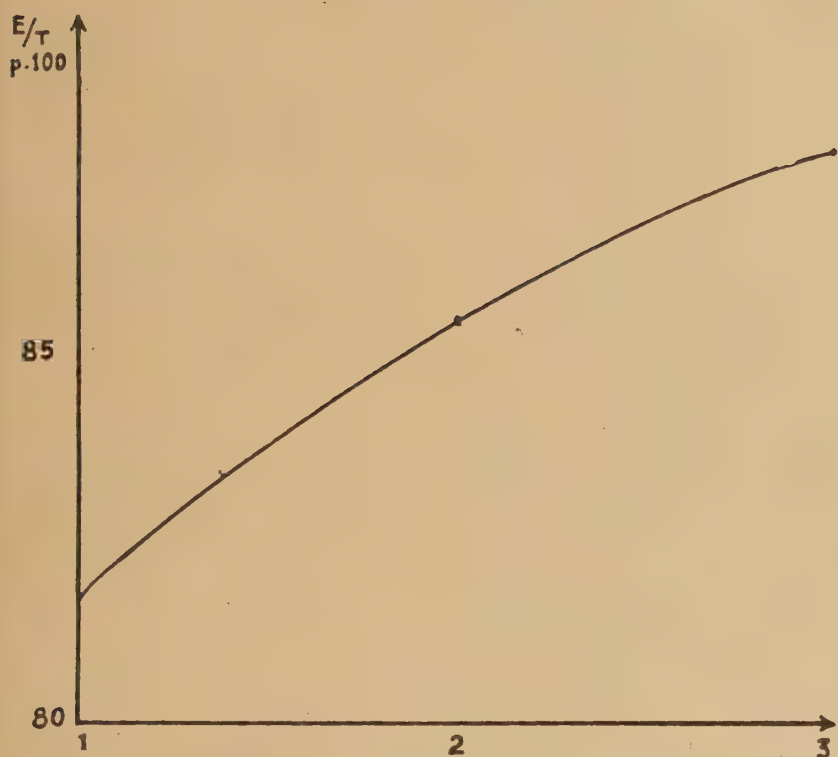
1° Plus la forme clinique est grave, plus élevé est le pourcentage d'hypocholestérolémies rencontrées.

		p. 100 des cas	C. T.	C. E.	C. L.	E/T.
Féoriles évolutives	Hypercholesterolémie	20	2.68	2.34	0.34	81
	Cholestérolémie nor.	40	1.76	1.46	0.30	83
	Hypercholesterolémie	40	1.12	0.91	0.21	81
	Moyenne		1.85	1.57	0.28	81.6
Actives non évolutives	Hypercholesterolémie	23	2.28	1.96	0.32	86
	Cholestérolémie nor.	67	1.76	1.43	0.33	81
	Hypercholesterolémie	10	1.25	1.11	0.14	88
	Moyenne		1.76	1.50	0.26	85.3
Inactives	Hypercholesterolémie	29	2.30	1.91	0.39	83
	Cholestérolémie nor.	67	1.75	1.52	0.23	87
	Hypercholesterolémie	4	1.47	1.37	0.10	93
	Moyenne		1.84	1.60	0.24	87.7
Moyenne générale			1.82	1.56	0.26	85

TABLEAU VI



**Variation du rapport E/T dans l'évolution de la Tuberculose
vers la guérison**



En abscisse : Unité arbitraire mesurant le temps

En ordonnée : Rapport E/T p. 100

GRAPHIQUE I

Fébriles évolutives	40 p. 100
Actives non évolutives ..	10 p. 100
Inactives.	4 p. 100

2° La valeur moyenne de cette hypocholestérolémie est-elle même d'autant plus élevée que la forme est plus bénigne.

Fébriles évolutive	1,12 g. p. 1000
Actives non évolutives ..	1,25 g. p. 1000
Inactives.	1,47 g. p. 1000

3° Le pourcentage des hypercholestérolémiques est l'inverse de celui des hypocholestérolémies.

Fébriles évolutives	20 p. 100
Actives non évolutives ..	23 p. 100
Inactives.	29 p. 100

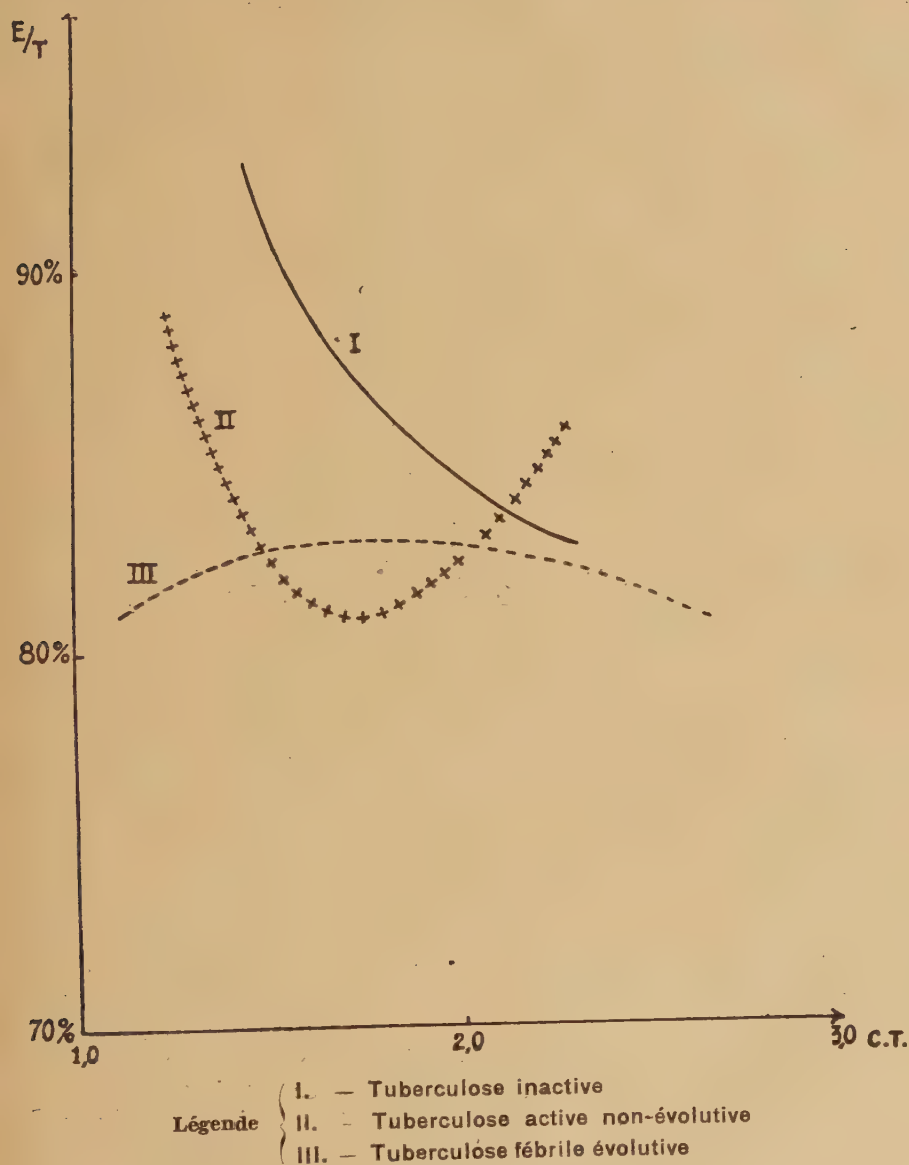
4° Quant à la variation de valeur moyenne de ces hypocholestérolémie dans les diverses formes cliniques, elle est moins nette, mais reste sensiblement dans le même sens.

Fébriles évolutives	2,68 g. p. 1000
Actives non évolutives ..	2,28 g. p. 1000
Inactives.	2,30 g. p. 1000

Ces résultats montrent donc que les variations de la cholestérolémie ne sont, somme toute, pas aussi fantaisistes que veulent bien le prétendre des conclusions basées sur des analyses fragmentaires ou insuffisantes.

Dans l'ensemble, on peut et on doit admettre, sous réserve de l'état des différents organes susceptibles d'intervenir, qu'une hypocholestérolémie correspond à une forme plus grave qu'une hypercholestérolémie ou qu'une cholestérolémie normale; autrement dit, nous

Variations du rapport $\frac{E}{T}$ en fonction de la Cholestérolémie totale



GRAPHIQUE II

pensons que dans une tuberculose qui s'aggrave, la cholestérolémie totale baisse alors qu'elle monte dans le cas d'amélioration.

III. — Il nous reste à rattacher la cholestérolémie cholestérol estérifié totale au rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$. Si on étudie, en considérant bien entendu toujours les valeurs moyennes (voir tableau VI), les variations du rapport $\frac{E}{T}$ en fonction de la cholestérolémie totale dans les trois variétés que nous avons schématiquement considérées, on obtient les trois courbes inscrites sur le graphique II.

1° Dans les formes de tuberculose inactive (courbe I), le rapport $\frac{E}{T}$ varie en raison inverse de la cholestérolémie totale, ce qui est parfaitement logique, puisqu'il s'agit d'un organisme relativement peu atteint, pour lequel, par conséquent, les fonctions d'estérification sont sensiblement normales, c'est-à-dire que les variations du rapport dans ces cas, faibles d'ailleurs, sont en somme presque régies par une loi mathématique :

$$R = \frac{E}{T} = f\left(\frac{1}{T}\right)$$

ce qu'exprime bien la courbe I à allure régulièrement décroissante.

2° Les courbes obtenues dans les formes actives évolutives et non évolutives présentent ceci de remarquable, que leurs allures générales respectives sont inversées, c'est-à-dire que pour une même cholestérolémie

totale, nous avons dans un cas un maximum, dans l'autre cas un minimum du rapport.

Considérons les formes actives non évolutives (courbe II) : la première branche de courbe, celle relative aux hypocholestérolémies, est analogue à celle que nous venons de décrire dans les formes inactives. Il n'en est plus de même pour les hypercholestérolémies, l'organisme étant déjà relativement lésé, le foie s'efforce de suppléer à la défaillance de l'ensemble des fonctions antitoxiques et l'augmentation des phénomènes d'estérification du cholestérol est l'indication de cette tentative de résistance, pratiquement impossible chez les hypocholestérolémiques qui, comme nous l'avons dit, sont en général plus profondément atteints.

Enfin, dans les formes actives évolutives, les phénomènes sont inversés, l'organisme et le foie ne réagissent que faiblement, même dans les rares hypercholestérolémies constatées, celles-ci étant dues la plupart du temps au retentissement sur le rein des lésions bacillaires, il s'agit de syndromes particulièrement graves, à évolution brutale et rapide.

IV. — Les crachats des tuberculeux, véritable image
du syndrome humoral, nous révèlent un rapport $\frac{E}{T}$
de 30 à 40 p. 100, alors qu'il est normalement nul.

Ce fait est doublement intéressant, en lui-même par sa netteté, et parce qu'il apporte à l'augmentation du
rapport $\frac{E}{T}$ — dans le sérum des bacillaires une éclatante
confirmation.

De ces divers points, il résulte que la cholestérolémie dans la tuberculose pulmonaire est, en fait, beaucoup plus intéressante que ne semblent l'avoir montré de hâtifs ou incomplet travaux.

S'il est encore prématuré de formuler des lois générales, on peut tout de même affirmer que les recherches ne sont pas vaines dans ce sens et que, notamment l'étude des valeurs du pH des sérums favorables d'après KLEIN, à l'estérification où l'hydrolyse du cholestérol est d'un grand intérêt. Nous nous proposons d'ailleurs de poursuivre cette étude, ainsi que la confirmation expérimentale de ce travail clinique. Quoiqu'il en soit, on voit que ce n'est qu'en sériant méthodiquement les questions que nous sommes arrivés à quelques résultats, ce qui montre, une fois de plus, que l'investigation biochimique de jour en jour plus fine donc plus délicate se révèle aussi constamment plus fructueuse.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Voici, aussi schématiquement que possible, nos conclusions générales :

I. — Le foie exerce un rôle indiscutable sur l'évolution des lésions tuberculeuses.

II. — La cholestérolémie totale subit de notables variations dans la tuberculose pulmonaire, les hypocholestérolémie étant beaucoup plus fréquentes dans les formes graves que dans les formes bénignes.

III. — Le rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ est toujours augmenté dans la tuberculose.

IV. — Cette augmentation est sous la dépendance directe de la gravité des lésions et permet de poser un pronostic d'évolution :

Autour de 80 p. 100, évolution grave et rapide ;

Autour de 85 p. 100, évolution lente ;

Autour de 90 p. 100, évolution vers la cicatrisation.

V. — Les variation du rapport en fonction de la cholestérolémie totale sont dans les formes actives non évolutives l'inverse de ce qu'elles sont dans les formes fébriles, ont une allure continue et régulièrement décroissante quand augmente la cholestérolémie totale chez les bacillaires stabilisées.

VI. — Les crachats des pulmonaires non tuberculeux contiennent uniquement du cholestérol libre, ceux des tuberculeux ont 40 p. 100 de cholestérol estérifié.

BIBLIOGRAPHIE

17. ABELOUS et SOULA. — Fonction cholestérinogène de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, LXXXIII, 455.
21. ABELOUS et SOULA. — Démonstration de la sécrétion interne cholestérogène de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, I, 268.
33. ADLER, LEMMAL et EPSTEIN. — Diminution des esters du cholestérol dans les lésions hépatiques. *Arch. of Intern. Med.*, 1931, XLVII, 1.
2. BLOOR. — Les acides gras du plasma sanguin. II. Répartition des acides non saturés. *J. Biol. Chem.*, 1924, LIX, 543.
20. BUGNARD et SOULA. — Le cholestérol. Son taux et la régulation de sa constance. *Presse Médicale*, n. 76, septembre 1931, 1395.
35. CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Lipides et stérides. *Actualités scientifiques et industrielles*, n° 811, 1939.
40. CAMINADE (R.). — Sur quelques modifications apportées au dosage de la cholestérine par la méthode de Windaus. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1922, IV, 601.
3. CASTAIGNE. — L'évolution des idées sur la valeur clinique et pronostique de l'hypo et de l'hypercholestérolémie. *J. Méd. Franç.*, 1937, XXVI, n° 8, 249.
15. CHAUFFARD (A.), LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). — Fonction cholestérigénique du corps jaune. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 223.

16. CHAUFFARD (A.), LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). — Fonction cholestérigénique du corps jaune. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 265.
18. COLOMBIES. — Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme. *Thèse médecine*, Toulouse, 1924, n° 42.
47. FIESSINGER et BRODIN. — L'anergie hépatique chez les tuberculeux. *Annales de Médecine*, xvi, n° 1, 1924.
5. GARDNER et GAINSBOROUGH. — La teneur en cholestérol du plasma. *J. Biol. Chem.*, 1927, xxi, 130.
26. GÉRARD et LEMOIGNE. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 26 nov. 1907.
43. GIRARDIN et M^{me} SPACH. — Sur le microdosage pondéral du cholestérol. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1926, viii, 813.
19. GÖBEL (F.) et GNOINSKI (H.). — Le métabolisme de la cholestérine et le système réticulo-endothélial. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, I, 1483.
50. GRAVILA et BÉRIARU. — La cholestérolémie dans les maladies infectieuses. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, xcii, 1814.
12. GRAVILA et VIOR. — La cholestérolémie chez les tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, xcvi, 769.
23. GRIGAUT. — La cholestérine, ses variations et ses mutations dans l'organisme. *Mémoire d'agrégation Chimie biologique*, Paris, 1926. Inédit.
45. GRIGAUT. — Cycle de la cholestérinémie. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris, 1913.
29. GRIMBERT, LAUDAT et WEIL. — Dosage des lipoides dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, xiv, 898.
1. HURTHLE. — *Z. Physiol. Chem.*, 1895-1896, xxi, 331.

46. JUAN (Simone). — La détermination du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total dans le sérum sanguin. Conditions de prélèvement des échantillons de sang. *Thèse Pharmacie*, n° 286, Montpellier, 1941.
11. JULIEN et MARTIN-ROSSET. — Le cholestérol du sérum chez les tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, xcii, 173.
31. KLEIN (W.). — Sur l'hydrolyse diastasique des esters du cholestérol dans le sérum humain. *Z. Physiol. Chem.*, ccliv, 1-17.
41. LABORDE et ENVER. — Dosage des lipoïdes de la poudre de glande thyroïde. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, xiii, 148.
42. LABORDE et ENVER. — Modifications apportées à la méthode de Kumagawa-Suto pour le dosage des lipoïdes des organes. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, xiii, 712.
9. LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). — Le cholestérol et ses dérivés dans l'organisme. *Soc. Hydrologie et Climatologie médicales*, Paris, novembre 1936.
24. LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). — Signification clinique de la cholestérolémie. *J. Méd. Fr.*, 1937, xvi, n° 8, 257-260.
8. LAROCHE (G.), GRIGAUT (A.) et COSTES. — Variations du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total en pathologie. *Presse Médicale*, 12 septembre 1934.
4. LAUDAT. — Etude des lipoïdes. *Thèse Pharmacie*, Paris, 191..
13. LÈURET, CAUSSIMON et VITTE. — La cholestérolémie chez les tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, xcvi, 769.
22. MAHLER. — Le cholestérol sanguin pendant l'anesthésie à l'éther. *J. Biol. Chem.*, 1926, 69, 653.

34. MORAIS-SARMENTO (A. DE) et BRUNO DA COSTA. — Le rapport entre le cholestérol et ses esters dans les affections hépatiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXV, 449.
37. PENAU (H.) et Mlle HARDY. — Etude du complexe digitono-
side ergostérol. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, XI, PLP.
14. PORAK (R.) et QUINQUAUD (A.). — Teneur du sang veineux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 368.
30. RIÉGEL (C.), RAVDIN (J.-S.) et ROSE (H.-J.). — Action de la bile sur l'estérification du cholestérol dans le plasma sanguin. *J. Biol. Chem.*, 1937, CXX, 523-530.
49. ROGER et LÉVY-VALENSI. — Sur l'albumino-réaction. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, juillet 1909.
32. SPERRY (W.-M.). — La cholestérase du sang. *J. Biol. Chem.*, 1935, III, 467-478.
29. SPERRY (W.-M.) et STOYANOFF (V.-A.). — La synthèse et l'hydrolyse diastasique des esters du cholestérol dans le sérum sanguin. *J. Biol. Chem.*, 1938, CXVI, 77-89.
48. SPOUJICH (V.) et BORITCH (D.). — Rapport entre l'allergie tuberculeuse et la cholestérolémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, CXXII, 340.
6. VELLUZ. — Sur la détermination du rapport cholestérol ester/cholestérol total. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, 255.
7. VELLUZ. — Valeur du rapport cholestérol ester/cholestérol total. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, 256.
25. VINCENT. — Action de la bile sur la toxine tétanique. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, LXIII, 623.
10. VITTE. — La cholestérolémie dans la tuberculose. *Thèse Médecine*, Bordeaux, 1926.
36. WINDAUS (A.). — Dosage du cholestérol libre et estérifié dans quelques sangs normaux et pathologiques. *Z. Physiol. Chem.*, 1910, LXV, 110-117.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

**Les esters du cholestérol
dans la tuberculose pulmonaire**
par Lionel GODECHOT

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 1^{er} juillet 1942.

Le Professeur,
P. CRISTOL.

Vu:

Montpellier, le 1^{er} juillet 1942.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer:
Montpellier, le 3 juillet 1942.

Pour le recteur:
Augustin FLICHE

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

